



PCT

WELTOORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07B 39/00, C07C 45/63, 253/30		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/11588 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. März 1999 (11.03.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/05296 (22) Internationales Anmeldedatum: 20. August 1998 (20.08.98)		(81) Bestimmungsstaaten: CA, CN, IL, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(30) Prioritätsdaten: 197 38 196.0 2. September 1997 (02.09.97) DE		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
<p>(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): AVEN-TIS RESEARCH & TECHNOLOGY GMBH & CO. KG [DE/DE]; D-65926 Frankfurt am Main (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): APPEL, Wolfgang [DE/DE]; Taunusstrasse 74a, D-65779 Kelkheim (DE). PASENOK, Sergej [UA/DE]; Am Flachsland 56, D-65779 Kelkheim (DE). WESSEL, Thomas [DE/DE]; Wächtersbacher Strasse 11, D-60386 Frankfurt am Main (DE).</p>			
<p>(54) Titel: METHOD FOR PRODUCING COMPOUNDS CONTAINING FLUORINE, IN PARTICULAR FLUOROBENZALDHYDES AND FLUOROBENZONITRILES</p> <p>(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON FLUOR ENTHALTENDEN VERBINDUNGEN, INSbesondere FLUORBENZALDEHYDEN UND FLUORBENZONITRILEN</p>			
$ \begin{array}{c} (A^5A^6)N \quad & & N(A^9A^{10}) \\ & \diagdown \quad \diagup & \\ & P & \\ & \diagup \quad \diagdown & \\ (A^7A^8)N & & N(A^{11}A^{12}) \end{array} \quad B \quad (III) $			
<p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns a method for producing compounds containing fluorine characterised in that it consists in reacting a compound containing one or several halogen atoms capable of being replaced by fluorine with a fluoride corresponding to general formula (I) KAT^+F_-, in which KAT^+ represents an alkaline metal ion, NH_4^+, an alkaline-earth metal ion or a residue corresponding to general formula (II) $A^1A^2A^3A^4N^+$, in which A^1, A^2, A^3, A^4 correspond to the definition given in the description, in the presence of a compound or a mixture of compounds corresponding to general formula (III), in which $A^5, A^6, A^7, A^8, A^9, A^{10}, A^{11}, A^{12}$ correspond to the definition given in the description and B represents a monovalent acid residue or the equivalent of a polyvalent acid residue, and in the presence of one or several compounds corresponding to general formula IVa: $X-NO_2$ and/or IVb: $X-SO-X'$, where X and X', independently of each other identical or different correspond to the definition given in the description, in the presence or not of a solvent, at temperatures ranging between 40 °C and 260 °C.</p>			

(57) Zusammenfassung

Das erfundungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Fluor enthaltenden Verbindungen ist dadurch ausgezeichnet, daß man eine Verbindung, die eine oder mehrere gegen Fluor austauschbare Halogenatome aufweist, mit einem Fluorid der allgemeinen Formel (I) KAT⁺F₋ oder einem Gemisch von Fluoriden der allgemeinen Formel (I), worin KAT⁺ für Alkalimetallion, NH₄⁺, Erdalkalimetallion oder einen Rest der allgemeinen Formel (II) A¹A²A³A⁴N⁺ steht, wobei A¹, A², A³, A⁴ die in der Beschreibung angegebene Bedeutung annehmen, A¹² die in der Beschreibung angegebene Bedeutung annehmen und B einen einwertigen Säurerest oder das Äquivalent eines mehrwertigen Säurerestes bedeutet, und in Gegenwart einer oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formeln IVa X-NO₂ und/oder IVb X-SO-X', worin X und X' unabhängig voneinander gleich oder verschieden sind und die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, in Anwesenheit oder Abwesenheit eines Lösungsmittels bei Temperaturen im Bereich von 40 °C bis 260 °C umsetzt.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	CR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Beschreibung

Verfahren zur Herstellung von Fluor enthaltenden Verbindungen, insbesondere
Fluorbenzaldehyden und Fluorbenzonitrilen

5

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von Fluor
enthaltenden Verbindungen, vorzugsweise Fluor enthaltenden aromatischen Verbin-
dungen, insbesondere Fluorbenzaldehyden und Fluorbenzonitrilen in hoher Rein-
heit.

10

Insbesondere betrifft die Erfindung ein gegenüber dem Stand der Technik verbes-
sertes Verfahren, bei dem die Fluorierung durch eine Halogen-Fluor-Austausch-
reaktion (Halex-Verfahren) in hoher Selektivität und Reinheit erzielt wird.

15

Fluor enthaltende Verbindungen finden unter anderem in flüssigkristallinen
Mischungen Anwendung (EP-A-0 602 596).

20

Die Substitution von aromatisch gebundenem Wasserstoff durch Fluor hat auch
große Bedeutung für die Synthese von bioaktiven Substanzen respektive für die
Herstellung von Vorstufen zu solchen Verbindungen.

25

Ferner ist es allgemein bekannt, daß Fluor starke und oftmals unerwartete Effekte
auf die biologische Aktivität von chemischen Verbindungen hat. Der Austausch von
Wasserstoff gegen Fluor in einem biologisch aktiven Molekül führt oft zu einer analo-
gen Verbindung mit erhöhter oder modifizierter biologischer Wirkung.

30

Neben der Direktfluorierung ist die Herstellung von Fluorverbindungen durch Aus-
tausch eines Halogens (Cl, Br) gegen Fluor (sogenannter „Halexprozess“) eine
äußerst wertvolle Reaktion, die von großer industrieller Bedeutung ist.

2

Bei aromatischen Verbindungen, insbesondere bei aktivierten aromatischen Verbindungen, verläuft der Halogen-Fluor-Austausch im Sinne einer nucleophilen Substitution.

5 Zur Durchführung dieser Reaktion werden vergleichsweise hohe Reaktionstemperaturen benötigt, die häufig zwischen 200 und 300 °C liegen, wodurch zum Teil erhebliche Anteile an Zersetzungprodukten entstehen. Im allgemeinen kann auf ein Lösungsmittel nicht verzichtet werden, so daß die Raum/Zeit-Ausbeuten im Vergleich zu lösungsmittelfreien Verfahren deutlich niedriger liegen.

10

Häufig wird die Halex-Reaktion von weiteren Nebenreaktionen begleitet, in deren Verlauf es zur Bildung signifikanter Mengen an Nebenprodukten, vor allem an reduktiv dehalogenierten Aromaten, kommt, deren Abtrennung vom Produkt wegen ähnlicher Siedepunkte äußerst schwierig und sehr teuer ist. Aufgrund dieser Nebenreaktionen ist das Einsatzgebiet für die Halex-Reaktion relativ begrenzt.

15

Zum näheren druckschriftlichen Stand der Technik werden

D1 = US 4,287,374

D2 = WO 87/04194

20

D3 = Clark et al., Tetrahedron Letters 28 [1987], 111 ff.

D4 = C.A. 109:92451t = JP 63 39.824

D5 = JP 05194303 A2 und

D6 = JP 08092148 A2

genannt.

25

Der Einsatz von Phasentransfer-Katalysatoren gehört bereits zum Stand der Technik, um einige der oben angesprochenen Probleme zu umgehen. Andere Probleme, wie eine schlechte Rührbarkeit der Reaktionssuspension bei lösungsmittelfreien Verfahren, bleiben jedoch weiter bestehen.

30

Die D1 lehrt den Einsatz von quartären Ammonium- oder Alkylphosphoniumsalzen als Phasentransfer-Katalysatoren. Gemäß der D2 werden Pyridiniumsalze, gemäß der D3 Kronenether oder Tetraphenylphosphoniumsalze als Phasentransfer-Katalysatoren verwendet. Diese Phasentransfer-Katalysatoren weisen zum Teil vergleichsweise geringe Aktivität auf und sind unter den für die Durchführung der Reaktion erforderlichen Temperaturen nur mäßig stabil.

5

10

15

20

25

30

Gemäß der D4 wird der Chlor-Fluor-Austausch in Gegenwart von Polymerisationsinhibitoren wie z.B Dinitrobenzol vorgeschlagen. Unerfreulicherweise hat die Anwendung von Dinitrobenzol jedoch einige gravierende Nachteile. Wie vor kurzem bekannt geworden ist reagiert Dinitrobenzol mit KF unter NO₂-Substitution und Bildung von Nitrit-Anionen, was zur Bildung von Phenolderivaten führt und zusätzliche Mengen von Fluorierungsreagenzien verbraucht.

Gemäß der D5 wird die Chlor-Fluor-Austauschreaktion in Nitrobenzol als Lösungsmittel durchgeführt, so daß die Raum/Zeit Ausbeute im Vergleich zu lösungsmittel-freien Verfahren deutlich niedriger liegen. Außerdem kann die Abtrennung der Produkte von Nitrobenzol schwierig sein, besonders für Verbindungen mit ähnlichen Siedepunkten.

Aus der D6 ist eine Verfahrensweise bekannt, bei welcher die Dehalogenierung von monochlorierten Benzaldehyden bei der Halex-Reaktion verhindert wird. 4-Chlorbenzaldehyd wird mit Sulfolan, KF und Tetraphenylphosphonumbromid in Gegenwart von Nitrobenzol oder Nitronaphthalin umgesetzt. Hierdurch wird zwar die Geschwindigkeit der Bildung des Nebenprodukts Benzaldehyd verringert, die gebildete Menge ist mit 0,72% nach 3 h allerdings immer noch zu hoch. Außerdem ist die Abtrennung der Dehalogenierungsprodukte von den angestrebten fluorierten Zielprodukten im allgemeinen aufgrund sehr ähnlicher Siedepunkte schwierig.

Angesichts des hierin angegebenen und diskutierten Standes der Technik war es mithin Aufgabe der Erfindung, ein Verfahren der eingangs erwähnten Gattung anzu-

geben, welches die Herstellung definierter Zielverbindungen in guter Ausbeute mit hoher Selektivität und Reinheit erlaubt. Das neue Verfahren soll für den großtechnischen Einsatz tauglich sein, möglichst wenig umweltbelastend und gleichzeitig mit relativ einfachen Mitteln kostengünstig zu realisieren sein. Dabei soll das Verfahren insbesondere von den oben erwähnten Nachteilen, die bislang den im Stand der Technik vorhandenen Verfahren anhaften, möglichst weitgehend frei sein.

Weiters ist es Aufgabe der Erfindung die Halex-Reaktion so zu verbessern, daß die Dehalogenierung möglichst weit zurückgedrängt wird.

10

Gelöst werden diese sowie weitere nicht näher aufgezählte, jedoch aus der einleitenden Erörterung des Standes der Technik ableitbare oder erschließbare Aufgaben durch ein Verfahren der eingangs erwähnten Art mit den Merkmalen des kennzeichnenden Teils des Anspruches 1. Vorteilhafte Modifikationen des Verfahrens der Erfindung werden in den von Anspruch 1 abhängigen Unteransprüchen unter Schutz gestellt.

15
20 Dadurch, daß man bei einem Verfahren zur Herstellung von Fluor enthaltenden Verbindungen, eine Verbindung, die eine oder mehrere gegen Fluor austauschbare Halogenatome aufweist, mit einem Fluorid der allgemeinen Formel I oder einem Gemisch von Fluoriden der allgemeinen Formel I



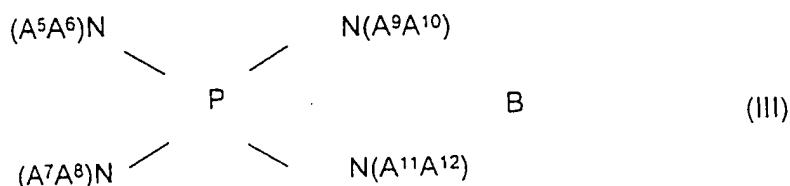
worin KAT^+ für Alkalimetallion, NH_4^+ , Erdalkalimetallion oder einen Rest der allgemeinen Formel II



steht,
25 wobei $\text{A}^1, \text{A}^2, \text{A}^3, \text{A}^4$ unabhängig voneinander, gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen,

5

Cycloalkyl mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen oder Aralkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeuten, in Anwesenheit einer Verbindung oder eines Gemisches von Verbindungen der allgemeinen Formel III



5

worin, A^5 , A^6 , A^7 , A^8 , A^9 , A^{10} , A^{11} , A^{12} unabhängig voneinander, gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen, Aralkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder A^5A^6 , A^7A^8 , A^9A^{10} , $A^{11}A^{12}$ unabhängig voneinander, gleich oder verschieden sind und direkt, 10 oder über O oder N- A^{13} miteinander zu einem Ring mit 3 bis 7 Ringgliedern verbunden sind, A^{13} für ein Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht und B' einen einwertigen Säurerest oder das Äquivalent eines mehrwertigen Säurerestes bedeutet, 15 und in Gegenwart einer oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formeln IV, umfaßend IVa und/oder IVb



worin X und X' unabhängig voneinander gleich oder verschieden für (C_6-C_{18})-Aryl, 20 unsubstituiert oder substituiert, für (C_6-C_{18})-Aryloxy, substituiert oder unsubstituiert, (C_6-C_{18})-Arylthio, substituiert oder unsubstituiert, (C_7-C_{12})-Aralkyl, substituiert oder unsubstituiert, oder einen Rest der Formel V stehen



worin R^1 , R^2 , R^3 unabhängig voneinander, gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen, für Aryl, substituiertes Aryl,
 5 Aryloxy, Arylthio, jeweils mit 6 bis 18 Kohlenstoffatomen, oder Aralkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen stehen, in Anwesenheit oder Abwesenheit eines Lösungsmittels bei Temperaturen im Bereich von 40 °C bis 260 °C umsetzt, gelingt es besonders vor-teilhaft ein Verfahren bereitzustellen, welches die bekannten Verfahren hinsichtlich der Selektivität und der Qualität der resultierenden Verfahrensprodukte
 10 in nicht ohne weiteres vorhersehbarer Weise verbessert.

Alkalimetallion bedeutet Lithium, Natrium, Kalium, Rubidium und/oder Cäsium, insbesondere Natrium und/oder Kalium, ganz besonders Kalium;

15 Erdalkalimetallion bedeutet Magnesium, Calcium, Strontium und/oder Barium, insbesondere Calcium;

Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen umfaßt geradkettige oder verzweigte Reste, wie z.B. die Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butylgruppe und tert.-Butyl.
 20

Geradkettiges Alkyl oder Alkenyl mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen umfaßt unter anderem unverzweigte, gesättigte Kohlenwasserstoffreste, wie z.B. die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Heptyl-, Octyl-, Nonyl-, Decyl-, Undecyl- und Dodecylgruppe, sowie unverzweigte, ungesättigte Kohlenwasserstoffreste wie die Vinyl-, Allyl-, 2-Butenyl-, 2-Pentenyl- und 2-Decenylgruppe.
 25

Geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen umfaßt unter anderem die vorgenannten geradkettigen Alkyle oder Alkenyle sowie verzweigte Reste wie die Isopropyl-, 2-Butyl-, 2-Methylpropyl-, tert.-Butyl-, 2-Methylbutyl-, 1,1-Dimethylpropyl-, 1,1,3,3-Tetramethylbutyl- und 2-Decylgruppe.

5

Cycloalkyl mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet Cyclobutylrest, Cyclopentylrest, Cyclohexylrest, Cycloheptylrest oder Cyclooctylrest, vorzugsweise Cyclohexylrest. Cycloheptylrest oder Cyclooctylrest, ganz besonders bevorzugt Cyclohexylrest.

10

Unter dem Ausdruck „Aryl“ wird ein cyclischer aromatischer Rest mit 6 bis 18, insbesondere 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, ganz besonders bevorzugt mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, vorzugsweise Phenyl, verstanden.

15

(C₆-C₁₈)-Aryl, unsubstituiert oder substituiert umfaßt zunächst unsubstituierte Aryle wie vorgenannt; diese können einfach oder mehrfach, bis zu 3-fach substituiert sein; als Substituenten kommen grundsätzlich in Frage: F, NO₂ (nicht bei Verbindungen der allgemeinen Formeln I, II, III), CF₃, CN, CHO, COF, SO₂F, OCF₃, SOCF₃, SO₂CF₃, COOR, CONRR', SO₂R, COR oder OR oder einen Rest -OC-NR-CO- beziehungsweise -OC-O-CO-, der zwei ortho-Stellungen verknüpft, aufweist, wobei R und R' jeweils unabhängig voneinander, gleich oder verschieden sind, und für Wasserstoff, ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, ein Aryl mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen oder Aralkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen stehen einfach bis dreifach fluosubstituiert sind, und R und R' gegebenenfalls zu einem drei- bis siebengliedrigen Ring verbunden sind;

20

25

30

(C₆-C₁₈)-Aryloxy, substituiert oder unsubstituiert, umfaßt zunächst Aryloxy mit 6 bis 18 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise isocyclische Verbindungen; die unsubstituierten Aryloxy-Reste sind beispielsweise die Phenoxy- oder 1- oder 2-Naphthyoxygruppe; diese können wie die substituierten Aryle entsprechende Reste als Substituenten aufweisen;

(C₆-C₁₈)-Arylthio, substituiert oder unsubstituiert, umfaßt zunächst Thioarene mit 6 bis 18 Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt isocyclische Verbindungen; die unsubstituierten Arylthio-Reste sind beispielsweise die Phenylthio- oder 1- oder 2-Naphthylthiogruppe; diese können wie die substituierten Arene entsprechende Reste als
5 Substituenten aufweisen;

(C₇-C₁₂)-Aralkyl, substituiert oder unsubstituiert, umfaßt Aralkyle mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen; hierzu gehören neben anderen die Benzyl-, 2-Phenylethyl-, 1-Phenylethyl-, 1-Methyl-1-phenylethyl-, 3-Phenylpropyl-, 4-Phenylbutyl, 2-Methyl-2-phenylethylgruppe oder die 1-Methyl- oder 2-Methylnaphthylgruppe. Hinsichtlich der möglichen Substitution gilt, daß diese Gruppen Kern- und/oder Seitengruppen-substituenten aufweisen können; als Substituenten am Kern kommen unter anderem bis zu drei der folgenden Reste in Frage: F, NO₂ (nicht bei Verbindungen der allgemeinen Formeln I, II, III), CF₃, CN, CHO, COF, SO₂F, OCF₃, SOCF₃, SO₂CF₃, COOR,
10 CONRR', SO₂R, COR oder OR oder einen Rest -OC-NR-CO- beziehungsweise -OC-O-CO-, der zwei ortho-Stellungen verknüpft, aufweist, wobei R und R' jeweils unabhängig voneinander, gleich oder verschieden sind, und für Wasserstoff, ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, ein Aryl mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen oder Aralkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen stehen ein-
15 fach bis dreifach fluorsubstituiert sind, und R und R' gegebenenfalls zu einem drei-
bis siebengliedrigen Ring verbunden sind.
20

Insbesondere und unter anderem vereinigt das erfindungsgemäße Verfahren eine Reihe von außerordentlichen Vorteilen in sich:

- 25
- Es ist als überraschend anzusehen, daß es durch die Verwendung der Verbindung der allgemeinen Formeln IV (als Zusatz zum Reaktionsgemisch für die Chlor-Fluor-Austauschreaktion) zusammen mit den Phasentransferkatalysatoren der allgemeinen Formel III, gelingt, die Bildung unerwünschter Nebenprodukte (vor allem reduktiv dehalogenierter Aromaten) zurückzudrängen oder
- 30

vollständig zu vermeiden.

- Unter anderem ist dadurch der Einsatz von Verbindungen der allgemeinen Formeln IV in Kombination mit Verbindungen der allgemeinen Formel III als Zusatz für die Chlor-Fluor-Austauschreaktion insgesamt gesehen ein umweltfreundlicher chemischer Prozeß.
5
- Die Verbindungen der allgemeinen Formeln IV und III können als Feststoffe oder Flüssigkeiten ein breites Spektrum von Schmelzpunkten oder Siedepunkten abdecken, so daß durch gezielte Auswahl einer geeigneten Verbindung in Abhängigkeit vom Siedepunkt des erwarteten Zielprodukts in fast allen Fällen eine Aufarbeitung des Reaktionsgemisches nach der Fluorierung durch destillative Auftrennung des Reaktionsgemisches erfolgen kann.
10
- Hierdurch ist es ferner möglich, auch die Verbindungen der Formeln IV und/oder III zu isolieren und wieder zu recyclieren.
15
- Die Nitro- und Thioxo-Verbindungen der allgemeinen Formeln IV können im Rahmen der Erfindung diese Vorteile bereits dann zur Verfügung stellen, wenn sie im Reaktionsgemisch enthalten sind. D.h., daß sie einen Zusatz zum Reaktionsgemisch für die Fluorierung mittels Halogenaustausch darstellen. Der Anteil an Verbindung der allgemeinen Formeln IV ist variabel, da schon kleine Zusätze eine insgesamt positive Beeinflussung der Halex-Reaktion zu gewährleisten in der Lage sind.
20
- Die als Zusatz erfundungsgemäß in Frage kommenden Verbindungen der allgemeinen Formeln IV und III sind häufiger sehr billig und zum überwiegenden Teil kommerziell erhältlich und damit verfügbar. Verbindungen der allgemeinen Formel IV oder III, welche nicht käuflich verfügbar sind, lassen sich auf einfache Weise nach dem Fachmann geläufigen Verfahren synthetisieren.
25
- 30

10

Die mit der Erfindung erzielbaren vorteilhaften Effekte stellen sich ein, wenn der Halex-Reaktion eine Verbindung der allgemeinen Formel IVa und/oder IVb oder eine Mischung von mehreren Verbindungen der allgemeinen Formeln IV (umfassend die Formeln IVa und/oder IVb), jeweils zusammen mit wenigstens einem Katalysator der Formel III, zugesetzt werden.

Die Menge der Verbindungen der allgemeinen Formeln IV, die erfindungsgemäß eingesetzt werden, kann über einen weiten Bereich variieren. Im allgemeinen kann man recht brauchbare Ergebnisse erzielen, wenn man in Bezug auf die einzusetzende austauschendes Halogen aufweisende Verbindung etwa 0,1 bis 20 Gew.-% einsetzt. Liegt die Menge unterhalb von 0,1 Gew.-% ist die Reduzierung des Auftretens der Dehalogenierungsprodukte nicht ausgeprägt genug. Liegt die Menge an Verbindung der Formeln IV über 20 Gew.-%, wird im allgemeinen kein meßbar besserer Effekt erzielt als mit geringeren Zusätzen. Bevorzugt sind Zusätze im Bereich von 0,5 bis 10 Gew.-%. Besonders zweckmäßig führt man das Verfahren der Erfindung in Gegenwart von 1 bis 5 Gew.-% an einer oder mehreren Verbindungen der allgemeinen Formeln IVa und/oder IVb durch, bezogen auf das Gewicht der Edukte (austauschbares Halogen aufweisende Verbindungen).

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln IV, welche zwei oder mehr Nitrogruppen, zwei oder mehr Thioxogruppen, eine Nitrogruppe und eine Thioxogruppe, eine Nitrogruppe und mehrere Thioxogruppen oder eine Thioxogruppe und mehrere Nitrogruppen enthalten, können in kleineren Mengen zugesetzt werden, verglichen mit Mononitroderivaten oder Monothioxoverbindungen. Zweckmäßig ist hierbei ein Anteil von 0,1 - 10 Gew.-%, bevorzugt 0,5 - 8 Gew.-%, insbesondere 1 - 5 Gew.-% bezogen auf die eingesetzten Edukte.

Die Nitroverbindungen der allgemeinen Formel IVa und die Thioxoverbindungen der allgemeinen Formel IVb umfassen grundsätzlich aromatische Verbindungen und aliphatische Verbindungen. Die aromatischen Verbindungen wiederum können mit der Nitrogruppe und/oder Thioxogruppe kernsubstituiert sein, die Nitrogruppe

11

und/oder Thioxogruppe kann sich bei der aromatischen Verbindung auch in einer Seitengruppe befinden.

Zu den aromatischen Verbindungen gehören im Rahmen der Erfindung diejenigen
5 Nitroverbindungen der allgemeinen Formel IVa und/oder Thioxoverbindungen der
allgemeinen Formel IVb, worin X für (C_6 - C_{18})-Aryl, unsubstituiert oder substituiert, für
(C_6 - C_{18})-Aryloxy, substituiert oder unsubstituiert, (C_6 - C_{18})-Arylthio, substituiert oder
unsubstituiert, oder (C_7 - C_{12})-Aralkyl, substituiert oder unsubstituiert, steht.

10 Bevorzugt hiervon sind unsubstituierte oder substituierte Aryle mit 6 bis 8 Kohlen-
stoffatomen, unsubstituierte oder substituierte Aryloxy-Reste mit 6 bis 8 Kohlen-
stoffatomen, unsubstituierte oder substituierte Arylthio-Reste mit 6 bis 8 Kohlen-
stoffatomen und unsubstituierte oder substituierte Aralkyle mit 8 bis 10 Kohlen-
stoffatomen.

15 Von ganz besonderem Interesse sind unsubstituierte oder substituierte Nitro-Aryle
mit 6 bis 8 Kohlenstoffatomen und unsubstituierte oder substituierte Nitro-Aryloxy-
Verbindungen mit 6 bis 8 Kohlenstoffatomen.

20 Unter den aliphatischen Nitroverbindungen und/oder Thioxoverbindungen sind im
Zusammenhang mit der Erfindung insbesondere solche zu nennen, bei denen in der
Formel IV der Rest X für einen Rest der Formel V steht



25 worin R¹, R², R³ unabhängig voneinander, gleich oder verschieden sind und für
Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit 1 bis 12 Kohlen-
stoffatomen oder Cycloalkyl mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen stehen.

12

Besonders vorteilhaft ist der Einsatz von Verbindungen der Formeln IV, worin der Rest X für einen Rest der Formel V steht, worin R¹, R², R³ unabhängig voneinander, gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Cyclohexyl, stehen.

Zu bevorzugt erfindungsgemäß einzusetzenden Verbindungen gehören unter anderem Nitrobenzol, 2-Fluoronitrobenzol, 3-Fluoronitrobenzol, 4-Fluoronitrobenzol, 2,4-Difluoronitrobenzol, 3-Chlornitrobenzol, 2-Nitrotoluol, 3-Nitrotoluol, 4-Nitrotoluol, 10 2-Nitroanisol, 3-Nitroanisol, 4-Nitroanisol, 2-Nitrothiophen, 4-Nitro-2-propylbenzol, 1-Nitronaphthalin, 2-Nitronaphthalin, 2,4-Dinitrodiphenyl, 4,4'-Dinitrodiphenyl, 4,4'Dinitrodiphenylether, Dinitrodiphenyldisulfid, Nitromethan, Nitroethan, Nitropropan, Nitroanthracen, 1-Nitropyren, Dimethylsulfoxid, Diphenylsulfoxid, Phenylmethylsulfoxid, Diethylsulfoxid und/oder Methyltrifluoromethylsulfoxid.

15 Ganz besonders bevorzugt aufgrund ihres günstigen Preises sowie der universellen Verfügbarkeit sind Nitrobenzol und/oder Dimethylsulfoxid (DMSO).

20 Ein großer Vorteil des Verfahrens der Erfindung besteht in seiner universellen Anwendbarkeit auf eine Vielzahl von Substraten, die ein oder mehrere gegen Fluor austauschbare Halogenatome aufweisen.

25 Dabei wird unter dem Begriff „gegen Fluor austauschbares Halogen“ Chlor, Brom oder Jod, insbesondere Chlor oder Brom, bevorzugt Chlor, das durch Fluorid im Sinne einer nucleophilen Substitution gegen Fluor ausgetauscht werden kann, verstanden.

Das Spektrum der erfindungsgemäß in Gegenwart der Verbindungen der Formeln III sowie IVa und/oder IVb umzusetzenden Substrate ist äußerst breit und umfangreich.

30 So ist es bevorzugt, als Verbindung, die gegen Fluor austauschbares Halogen enthält, eine am Kern einen gegen Fluor austauschbaren Chlor- oder Bromsubstitu-

13

enten, insbesondere Chlorsubstituenten, besitzende aromatische Verbindung mit 0 bis 3 Stickstoffatome im Kern, die gegebenenfalls wenigstens einen weiteren, die nucleophile Substitution der aromatischen Verbindungen begünstigenden Substituenten aufweist, einzusetzen.

5

Dabei ist das erfindungsgemäße Verfahren gleichermaßen gut auf aromatische oder heteroaromatische Verbindungen anwendbar. Ebenso ist die Fluorierung bei zyklischen Verbindungen mit nur einem Ring wie auch bei kondensierten zyklischen Verbindungen und heterozyklischen Verbindungen einsetzbar. Ohne Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben kommen als Ausgangsverbindungen solche bevorzugt in Frage, die eine oder mehrere gegen Fluor austauschbare Halogenatomen aufweisen und vom Benzol-, Naphthalin-, Pyridin-, Anthracen-, Phenanthren-, Pyrimidin- und Pyrazin-Typ sowie vom Typ benzoanellierter Ringsysteme des Pyridins (Chinolin-, Isochinolin-, Acridin-, Acridon-Typ), des Pyrimidins, Pyrazins und Piperazins (Benzodiazine des Cinnolin-, Phthalazin-, Chinazolin-, Chinoxalin-, Phenazin-, Phenoxyzin-Typs) sind. Ebenso kommen deren Derivate in Betracht, die gegebenenfalls wenigstens einen weiteren, die nucleophile Substitution an aromatischen Verbindungen begünstigenden Substituenten aufweisen. Dieser weitere, die nucleophile Substitution der aromatischen Verbindung begünstigende Substituent führt üblicherweise zu einer Aktivierung der aromatischen Verbindung, die dadurch einer Halogen-Fluor-Austauschreaktion leichter zugänglich wird.

25

Bei dem weiteren, die nucleophile Substitution an einer aromatischen Verbindung begünstigenden Substituenten handelt es sich um -I- und -M-Substituenten, welche die Elektronendichte respektive Nucleophilie des Aromaten herabsetzen und dadurch eine elektrophile Substitution erschweren. Der Aromat wird dadurch jedoch gegenüber einer nucleophilen Substitution aktiviert. Die aktivierende Wirkung dieser Substituenten ist besonders groß, wenn sie in ortho- oder para-Stellung zu dem gegen Fluor auszutauschenden Halogen stehen.

30

In einer wertvollen Ausführungsform setzt man eine am Kern ein gegen Fluor austauschbares Halogenatom besitzende aromatische Verbindung um, die wenigstens einen weiteren Substituenten aus der Reihe F, Cl, Br, J, CF₃, CN, CHO, COF, COCl, SO₂F, SO₂Cl, OCF₃, SOCF₃, SO₂CF₃, COOR, CONRR', SO₂R, COR oder OR oder 5 einen Rest -OC-NR-CO- beziehungsweise -OC-O-CO-, der zwei ortho-Stellungen verknüpft, aufweist, wobei R und R' jeweils unabhängig voneinander, gleich oder verschieden sind, und für Wasserstoff, ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, ein Aryl mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen oder Aralkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen stehen und die Alkyle und Aralkyle gegebenenfalls einfach 10 bis dreifach halogensubstituiert sind, und R und R' gegebenenfalls zu einem drei- bis siebengliedrigen Ring verbunden sind.

Man kann auch eine am Kern einen gegen Fluor austauschbaren Halogensubstituenten besitzende aromatische Verbindung einsetzen, die wenigstens einen weiteren 15 Substituenten aus der Reihe F, Cl, Br, J, CF₃, CN, CHO, COF, COCl, SO₂F, SO₂Cl, OCF₃, SOCF₃, SO₂CF₃, COOR, CONRR', SO₂R, COR oder OR oder einen Rest - OC-NR-CO- beziehungsweise -OC-O-CO-, der zwei ortho-Stellungen verknüpft, aufweist, wobei R und R' jeweils unabhängig voneinander, gleich oder verschieden sind, und für Wasserstoff, ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, ein Aryl mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen oder Aralkyl mit 7 bis 12 20 Kohlenstoffatomen stehen und die Alkyle und Aralkyle gegebenenfalls einfach bis dreifach halogensubstituiert sind.

Die vorstehend erwähnten aromatischen Verbindungen können auch zusätzliche 25 Substituenten enthalten, beispielsweise Alkylreste, Aminogruppen, Alkylaminogruppen, Hydroxygruppen oder Alkoxygruppen.

Man kann auch als Ausgangssubstrat eine am Kern einen gegen Fluor austauschbaren Halogensubstituenten besitzende aromatische Verbindung einsetzen, die 30 wenigstens einen weiteren gegen Fluor austauschbaren Halogensubstituenten und gegebenenfalls einen weiteren Substituenten aus der Reihe F, CF₃, CN, CHO, COF,

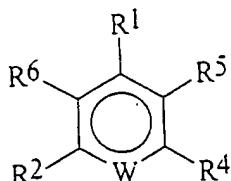
15

COCl, SO₂F, SO₂Cl, OCF₃, SOCF₃, SO₂CF₃, COOR, CONRR', SO₂R, COR oder OR oder einen Rest -OC-NR-CO- beziehungsweise -OC-O-CO-, der zwei ortho-Stellungen verknüpft, aufweist. Diese Ausgangsverbindungen besitzen demzufolge wenigstens zwei gegen Fluor austauschbare Halogenatome. Diese Substrate sind üblicherweise einem ein- oder zweifachen Halogen-Fluor-Austausch zugänglich, ohne daß sie einen weiteren Substituenten aus der vorstehend genannten Reihe besitzen müssen. Sie können aber auch einen weiteren, die nucleophile Substitution der aromatischen Verbindung begünstigenden Substituenten aus der Reihe der zuvor genannten Reste besitzen. Die Anwesenheit der Substituenten erhöht die Reaktivität der aromatischen Verbindung hinsichtlich der Halogen-Fluor-Austauschreaktion.

Der Einbau wenigstens eines Stickstoffatoms in den aromatischen Ring erhöht die Reaktivität der aromatischen Verbindung derart, daß gegebenenfalls auch ohne Anwesenheit eines weiteren, die nucleophile Substitution der aromatischen Verbindung begünstigenden Substituenten ein Halogen-Fluor-Austausch stattfinden kann.

20

Mit gutem Erfolg werden erfindungsgemäß auch Verbindungen der allgemeinen Formel VI



(VI),

25

worin W für N oder C-R³ steht, einer der Reste R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶ und gegebenenfalls R³ F, Cl, CF₃, CN, CHO, COF, COCl, SO₂F, SO₂Cl, OCF₃, SO₂CF₃, COOR, CONRR', SO₂R, COR oder OR ist oder zwei der Reste, die in ortho-Stellung zueinander stehen, -CO-O-CO- oder -CO-NR-CO- bedeuten, wobei R und R' jeweils unabhängig voneinander, gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, ein gerad-

16

kettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, ein Aryl mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen oder Aralkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen stehen, ein weiterer der Reste R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶ und gegebenenfalls R³ Halogen ist und die übrigen Reste für Wasserstoff, F oder Cl stehen, eingesetzt.

5

Die Reste -CO-O-CO- und -CO-NR-CO- betreffen allgemein zwei der Reste R¹ bis R⁶, die in ortho-Stellung zueinander stehen, insbesondere zwei in ortho-Stellung zueinander stehende Reste aus der Gruppe R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, falls W für N steht, oder zwei in ortho-Stellung zueinander stehende Reste aus der Gruppe R², R³ und R⁴, falls W für C-R³ steht.

In der Verbindung der Formel VI steht einer der Reste R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶ und gegebenenfalls R³ oder der Rest R³ insbesondere für F, Cl, CF₃, CN, CHO, COF, COCl, OCF₃, COOR, CONRR', COR, OR, -CO-O-CO- oder -CO-NR-CO-, bevorzugt für Cl, F, CF₃, CN, CHO, COOR oder COCl; R und R' bedeuten insbesondere Wasserstoff, ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Wasserstoff oder ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt Methyl oder Ethyl; einer oder zwei der Reste R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶ und gegebenenfalls R³ stehen für Halogen und die übrigen Reste sind gleich oder verschieden und stehen für H oder F.

Eine besonders bevorzugte Substratgruppe, mit welcher das Verfahren gemäß der Erfindung zu sehr guten Ergebnissen führt, ist die Gruppe der substituierten Benzaldehyde und Benzonitrile. Hiervon wiederum sind 2-Chlorbenzaldehyd, 3-Chlor-benzaldehyd, 4-Chlorbenzaldehyd, 2-Brombenzaldehyd, 3-Brombenzaldehyd, 4-Brombenzaldehyd, 2,3-Dichlorbenzaldehyd, 2,4-Dichlorbenzaldehyd, 2,6-Dichlorbenzaldehyd, 3,5-Dichlorbenzaldehyd, 2,4,6-Trichlorbenzaldehyd, 2-Chlor-benzonitril, 3-Chlorbenzonitril, 4-Chlorbenzonitril, 2-Brombenzonitril, 3-Brombenzonitril, 4-Brombenzonitril, 2,3-Dichlorbenzonitril, 2,4-Dichlorbenzonitril, 2,6-Dichlor-benzonitril, 3,5-

17

Dichlorbenzonitril und 2,4,6-Trichlorbenzonitril ganz besonders bevorzugte Substrate.

Zur Durchführung der erfindungsgemäßen Reaktion setzt man ein Fluorid der allgemeinen Formel I oder ein Gemisch von Fluoriden der allgemeinen Formel I



ein, worin KAT^+ für Alkalimetallion, NH_4^+ , Erdalkalimetallion oder einen Rest der allgemeinen Formel II



steht, wobei A^1 , A^2 , A^3 , A^4 unabhängig voneinander, gleich oder verschieden sind und ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen oder Aralkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeuten.

Bevorzugt ist in diesem Zusammenhang der Einsatz von Kalziumfluorid, Ammoniumfluorid, Lithiumfluorid, Natriumfluorid, Kaliumfluorid, Rubidiumfluorid, Cäsiumfluorid, oder ein Gemisch derselben, insbesondere Lithiumfluorid, Natriumfluorid, Kaliumfluorid, Rubidiumfluorid, Cäsiumfluorid oder ein Gemisch derselben, zweckmäßig Natriumfluorid, Kaliumfluorid, Cäsiumfluorid oder ein Gemisch derselben, besonders bevorzugt Kaliumfluorid und/oder Cäsiumfluorid. Häufig genügt es, Kaliumfluorid als alleiniges Fluorid zu verwenden.

Unter den Resten der allgemeinen Formel II sind wiederum solche besonders vorteilig, welche die Fluorierung durch Halex-Reaktion mit einer oder mehreren Verbindungen aus der Gruppe umfassend Tetramethylammoniumfluorid, Tetraethylammo-

niumfluorid, Tetrapropylammoniumfluorid, Tetra(n-butyl)ammoniumhydrogenfluorid und/oder Tetraphenylammoniumfluorid ermöglichen. Besonders günstig sind Tetramethylammoniumfluorid und/oder Tetraphenylammoniumfluorid.

5 Die Fluorierungsmittel der Formel I werden im Rahmen der Erfindung in einer Menge eingesetzt, die ausreicht, das gewünschte Maß des Halogenaustauschs zu erreichen. Bevorzugt ist ihr stöchiometrischer Einsatz bezogen auf die Menge der Ausgangsverbindung. Bevorzugt ist auch ein Einsatz im Überschuß, besonders bevorzugt die 1,1 bis 2,0-fache molare Menge bezogen auf die Mol der zu ersetzen-
10 den Halogenatome in der oder den Ausgangsverbindungen.

Was das Mengenverhältnis betrifft, so ist jedoch zu berücksichtigen, daß es Fälle geben kann, in denen ein Überschuß an Fluorid zu unerwünschten Nebenprodukten führen kann. In diesen Fällen empfiehlt es sich, die Fluoride der Formel I auch im
15 Unterschuß einzusetzen.

Man setzt üblicherweise das Fluorid der Formel I : Äquivalent austauschende Halogenatome im Verhältnis (0,5 bis 10) : 1, insbesondere (0,8 bis 5) : 1, besonders bevorzugt (1 bis 1,5) : 1, ein.

20 Wie eingangs bereits erwähnt, führt man die Umsetzung in Anwesenheit einer Verbindung der Formel III, die als Katalysator fungiert, durch.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel III lassen sich beispielsweise durch Um-
25 setzung von Phosphorpentachlorid mit Dialkylaminen herstellen. Man kann aber auch Phosphorpentachlorid stufenweise mit unterschiedlichen sekundären Aminen, beispielsweise Dialkylaminen, zur Reaktion bringen, um unsymmetrisch substituierte Verbindungen der Formel III zu erhalten. Weitere Möglichkeiten, Verbindungen der Formel III zu synthetisieren, sind von R. Schwesinger et al., Angew. Chemie 103 (1991) 1376 und R. Schwesinger et al., Chem. Ber. 127 (1994) 2435 bis 2454
30

beschrieben. Die Verbindungen sind daher nach dem Fachmann bekannten Verfahren gut erhältlich.

Günstig ist es eine Verbindung der allgemeinen Formeln III einzusetzen, worin A⁵,
5 A⁶, A⁷, A⁸, A⁹, A¹⁰, A¹¹, A¹², unabhängig voneinander, gleich oder verschieden sind
und für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl, insbesondere Alkyl, mit 1
bis 12 Kohlenstoffatomen, insbesondere 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 1 bis
4 Kohlenstoffatomen, oder Cycloalkyl mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen, insbesondere 5
bis 6 Kohlenstoffatomen, stehen. Diese Verbindungen sind von besonderem Inter-
10 resse, da sie sich auf vergleichsweise einfache Art ausgehend von den entsprech-
enden Dialkylaminen, Dialkylenaminen, Dicycloalkylaminen, sekundären Aminen,
die einen Alkyl- und Alkenylrest, einen Alkyl- und Cycloalkylrest oder einen Alkenyl-
und Cycloalkylrest enthalten, herstellen lassen.

15 Als Beispiel für Alkyl sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, n-Pentyl,
3-Methylbutyl, n-Hexyl, 2-Ethylhexyl, insbesondere Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl
und als Beispiele für Alkenyl sind Allyl, Prop-(2)-enyl, n-But-(2)-enyl, und als Bei-
spiele für Cycloalkyl sind Cyclopentyl, Cyclohexyl, 4-Methylcyclohexyl, 4-tert.-Butyl-
cyclohexyl, zu nennen.

20 Zweckmäßig kann man auch eine Verbindung der allgemeinen Formel III einsetzen,
worin A⁵A⁶ = A⁷A⁹ oder A⁵A⁶ = A⁷A⁸ = A⁹A¹⁰ oder A⁵A⁶ = A⁷A⁸ = A⁹A¹⁰ = A¹¹A¹² ist.
Diese Verbindungen, in denen zwei oder mehrere der Gruppen A⁵A⁶, A⁷A⁹, A⁹A¹⁰
und A¹¹A¹² einander gleich sind, sind relativ gut zugänglich.

25 Man kann auch eine Verbindung der Formel III einsetzen, worin A⁵ = A⁵, A⁷ = A⁸, A⁹
= A¹⁰ und/oder A¹¹ = A¹² ist. Diese Verbindungen sind vergleichsweise leicht zugäng-
lich und deshalb von einem Interesse.

30 In weiters bevorzugter Ausführungsform zeichnet sich das Verfahren der Erfindung
dadurch aus, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel III einsetzt, worin A⁵

20

= A⁶ = A⁷ = A⁸ oder A⁵ = A⁶ = A⁷ = A⁹ = A¹⁰, oder A⁵ = A⁶ = A⁷ = A⁸ = A⁹ = A¹⁰ = A¹¹ = A¹² ist. Die vorstehend genannten Verbindungen, worin vier, sechs oder acht der Reste A⁵ bis A¹² gleich sind, sind aufgrund ihrer Verfügbarkeit ebenfalls von Bedeutung.

5

Noch eine Abwandlung des Verfahrens der Erfindung sieht vor, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel III einsetzt, worin A⁵A⁶ oder A⁵A⁸ und A⁷A⁸ oder A⁵A⁹ und A⁷A⁸ und A⁹A¹⁰ oder A⁵A⁶ und A⁷A⁸ und A⁹A¹⁰ und A¹¹A¹² direkt oder über O oder N-A¹³ miteinander zu einem gesättigten oder ungesättigten Ring mit 5 oder 6 Ringgliedern verbunden sind. Dementsprechend enthalten diese Verbindungen einen, zwei, drei oder vier der hierin weiter oben angesprochenen Ringe.

Es besteht außerdem die vorteilhafte Möglichkeit beim beanspruchten Verfahren, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel eingesetzt wird, worin A⁵A⁶ oder A⁷A⁸ und A⁹A¹⁰ oder A⁵A⁶ und A⁷A⁸ und A⁹A¹⁰ oder A⁵A⁶ und A⁷A⁸ und A⁹A¹⁰ und A¹¹A¹² zu einem Ring, der das N-Atom, an dem die jeweiligen Reste A⁵ bis A¹² sitzen, und gegebenenfalls O oder N-A¹³ und CH₂-Gruppen als Ringglieder umfaßt, verbunden sind. In dieser Stoffgruppe bilden die N-Atome mit den an ihnen jeweils befindlichen Resten A¹ bis A⁸ beispielsweise einen Hexahydropyridinring, Tetrahydropyrrolring, einen Hexahydropyrazinring oder auch einen Morphinring. Dementsprechend enthalten diese Verbindungen einen, zwei, drei oder vier der vorstehend bezeichneten Ringe.

In der Verbindung der Formel III steht B⁻, wie bereits eingangs erwähnt, für einen einwertigen Säurerest oder das Äquivalent eines mehrwertigen Säurerests, insbesondere den Rest einer anorganischen Mineralsäure, einer organischen Carbonsäure, einer aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäure.

Üblicherweise setzt man eine Verbindung der Formel III ein, worin B⁻ für F⁻, Cl⁻, Br⁻, J⁻, HF₂⁻, BF₄⁻, C₆H₅SO₃⁻, p-CH₃-C₆H₄SO₃⁻, HSO₄⁻, PF₆⁻, CF₃SO₃⁻, insbesondere für F⁻, Cl⁻, Br⁻, J⁻, HF₂⁻, BF₄⁻ steht.

Man setzt die Verbindung der Formel III zweckmäßig in einer Menge von 0,5 bis 35, insbesondere 1 bis 30, bevorzugt 3 bis 25 Gewichtsprozent, bezogen auf die Verbindung, die gegen Fluor austauschbares Halogen enthält, ein.

Um nicht ausschließlich auf die vorstehenden Angaben in Gewichtsprozent angewiesen zu sein, kann man in einer Vielzahl von Fällen, die Verbindung der Formel III in einer Menge von 0,1 bis 5, insbesondere 0,4 bis 2, bevorzugt 0,5 bis 1 Mol-%, bezogen auf die Verbindung, die gegen Fluor austauschbares Halogen enthält, einsetzen. Diese Mengen erweisen sich üblicherweise als ausreichend.

Zu in der Erfindung mit besonderem Erfolg einsetzbaren Verbindungen der Formel III gehören unter anderem

Tetrakis(dimethylamino)phosphoniumchlorid,

Tetrakis(dimethylamino)phosphoniumbromid,

Tetrakis(diethylamino)phosphoniumchlorid,

Tetrakis(diethylamino)phosphoniumbromid,

Tetrakis(dipropylamino)phosphoniumchlorid,

Tetrakis(dipropylamino)phosphoniumbromid,

Tetrakis(dibutylamino)phosphoniumchlorid,

Tetrakis(dibutylamino)phosphoniumbromid,

Tetrakis(pyrrolidino)phosphoniumchlorid,

Tetrakis(pyrrolidino)phosphoniumbromid,

Tetrakis(piperidino)phosphoniumchlorid,

Tetrakis(piperidino)phosphoniumbromid,

Tetrakis(morpholino)phosphoniumchlorid,

Tetrakis(morpholino)phosphoniumbromid,

Tris(dimethylamino)(diethylamino)phosphoniumchlorid,

Tris(dimethylamino)(diethylamino)phosphoniumbromid,

Tris(dimethylamino)(dipropylamino)phosphoniumchlorid,

Tris(dimethylamino)(dipropylamino)phosphoniumbromid,

Tris(dimethylamino)(dibutylamino)phosphoniumchlorid,

- Tris(dimethylamino)(dibutylamino)phosphoniumbromid;
Tris(dimethylamino)(dihexylamino)phosphoniumchlorid,
Tris(dimethylamino)(dihexylamino)phosphoniumbromid,
Tris(dimethylamino)(diheptylamino)phosphoniumchlorid,
5 Tris(dimethylamino)(diheptylamino)phosphoniumbromid,
Tris(dimethylamino)(cyclopentylamino)phosphoniumchlorid,
Tris(dimethylamino)(cyclopentylamino)phosphoniumbromid,
Tris(dimethylamino)(cyclohexylamino)phosphoniumchlorid,
Tris(dimethylamino)(cyclohexylamino)phosphoniumbromid,
10 Tris(dimethylamino)(diallylamino)phosphoniumchlorid,
Tris(dimethylamino)(diallylamino)phosphoniumbromid,
Tris(diethylamino)(dimethylamino)phosphoniumchlorid,
Tris(diethylamino)(dimethylamino)phosphoniumbromid,
Tris(diethylamino)(dihexylamino)phosphoniumchlorid,
15 Tris(diethylamino)(dihexylamino)phosphoniumbromid,
Tris(diethylamino)(diheptylamino)phosphoniumchlorid,
Tris(diethylamino)(diheptylamino)phosphoniumbromid,
Tris(piperidino)(diallylamino)phosphoniumchlorid,
Tris(piperidino)(diallylamino)phosphoniumbromid,
20 Tris(pyrrolidino)(ethylmethylamino)phosphoniumchlorid,
Tris(pyrrolidino)(ethylmethylamino)phosphoniumbromid,
Tris(pyrrolidino)(diethylamino)phosphoniumchlorid und/oder
Tris(pyrrolidino)(diethylamino)phosphoniumbromid.

25 Man kann als Katalysator eine Verbindung der Formel III oder ein Gemisch zweier oder mehrerer Verbindungen der Formel III verwenden. Besonders einfach gestaltet sich dies, wenn man Gemische von Verbindungen der Formel III, wie sie bei der Synthese anfallen, verwendet.

23

Das erfindungsgemäße Verfahren lässt sich in Anwesenheit oder Abwesenheit eines Lösungsmittels durchführen. Werden Lösungsmittel verwendet, so sind sowohl dipolar aprotische und aprotische als auch protische Lösungsmittel geeignet.

- 5 Geeignete dipolar aprotische Lösungsmittel sind beispielsweise Dimethylsulfoxid (DMSO), Dimethylsulfon, Sulfolan (TMS), Dimethylformamid (DMFA), Dimethylacetamid, 1,3-Dimethylimidazolin-2-on, N-Methylpyrrolidon, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril und/oder Benzonitril. Diese Lösungsmittel finden allein oder als Mischung von zwei oder mehreren Anwendung.
- 10 Zu geeigneten aprotischen Lösungsmitteln ohne ausgeprägten dipolaren Charakter gehören unter anderem Kohlenwasserstoffe oder chlorierte Kohlenwasserstoffe, beispielsweise Benzol, Toluol, ortho-Xylool, meta-Xylool, para-Xylool, technische Gemische isomerer Xylole, Ethylbenzol, Mesitylen, ortho-Chlortoluol, meta-Chlor-toluol, para-Chlortoluol, ortho-Dichlorbenzol, meta-Dichlorbenzol, para-Dichlorbenzol oder Gemische eines oder mehrerer dieser Lösungsmittel.
- 15 Das aprotische oder dipolar aprotische Lösungsmittel kann in beliebigen Mengen, beispielsweise 5 bis 500 Gew.-% bezogen auf das Substrat, verwendet werden.
- 20 Bevorzugt werden allerdings geringe Mengen im Bereich von 5 bis 30 Gew.-%, bezogen auf die Verbindung, die gegen Fluor austauschbares Halogen enthält. Bei der Verwendung von protischen Lösungsmitteln liegen die eingesetzten Mengen im Bereich von 0,1 bis 5, bevorzugt 0,1 bis 2 Gew.-%, bezogen auf das Substrat, das gegen Fluor austauschbares Halogen enthält.
- 25 Weiters bevorzugt ist es im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahren, daß die Fluorierung durch Halogenaustauch bei Temperaturen im Bereich von etwa Raumtemperatur bis zur Siedetemperatur des Reaktionsmediums, in vielen Fällen also des Lösungsmittels, oder der Edukte, welche umgesetzt werden sollen, durchgeführt wird, je nachdem, welche Siedetemperatur niedriger ist.
- 30

In einer Vielzahl von Fällen genügt es, das erfindungsgemäße Verfahren bei einer Temperatur von 60 bis 250, insbesondere 90 bis 220, bevorzugt 120 bis 200 °C durchzuführen.

5 Somit hängt die Reaktionstemperatur auch von der Art der Verbindung ab, die gegen Fluor austauschbares Halogen enthält. So erfordern vergleichsweise reaktionsträge Verbindungen in der Regel höhere Reaktionstemperaturen, während vergleichsweise reaktive Ausgangsstoffe sich bereits bei relativ niedrigen Temperaturen erfolgreich umsetzen lassen.

10 Gleiches trifft auf die Reaktionszeiten zu. Reaktionsträgere Ausgangsstoffe erfordern üblicherweise längere Reaktionszeiten verglichen mit reaktiveren Ausgangsstoffen.

15 An dieser Stelle sei insbesondere auch noch darauf aufmerksam gemacht, daß ein Austausch lediglich eines Halogenatoms in der Regel einfacher durchzuführen ist, als ein Austausch von zwei oder mehr Halogenatomen gegen Fluor. Der zweifache oder mehrfache Halogen-Fluor-Austausch erfordert, sofern überhaupt möglich, im allgemeinen erheblich schärfere Reaktionsbedingungen (höhere Reaktionstemperaturen und längere Reaktionszeiten) als ein einfacher Halogen-Fluor-Austausch.

20 Das erfindungsgemäße Verfahren kann sowohl unter reduziertem Druck als auch unter Atmosphärendruck oder Überdruck ausgeübt werden. Diese Möglichkeit wird beispielsweise genutzt, indem geringe Mengen eines leicht siedenden aprotischen Lösungsmittels, das mit Wasser ein Azeotrop bildet, beispielsweise Benzol, Xylol, Mesitylen, Cyclohexan oder Toluol, vor Beginn der Reaktion in die Reaktionssuspension gegeben werden. Anschließend wird ein Teil des Lösungsmittels durch Anlegen eines reduzierten Druckes zusammen mit Wasser aus der Reaktionssuspension wieder entfernt. Durch diese Verfahrensweise läßt sich die Reaktionsgeschwindigkeit und die Ausbeute steigern und darüber hinaus die Bildung von Nebenprodukten minimieren.

Die Verbindung der allgemeinen Formel III kann in Abwesenheit oder Anwesenheit von Luftsauerstoff verwendet werden. Bevorzugt wird das Arbeiten unter Schutzgas, beispielsweise Argon oder Stickstoff.

5 Bei Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens ist ferner zu gewährleisten, daß während der gesamten Reaktion das Reaktionsgemisch gut durchmischt wird. Schließlich ist auch die Möglichkeit der kontinuierlichen oder diskontinuierlichen Verfahrensweise bemerkenswert. Bevorzugt ist ein kontinuierlicher Prozeß im technischen Maßstab.

10 Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches nach der Fluorierung kann wie bereits angedeutet vorteilhaft durch destillative Auftrennung des Reaktionsgemisches erfolgen und ermöglicht es die Lösemittel zu isolieren und zu recyclieren. Zur wäßrigen Aufarbeitung wird das Gemisch in einen Überschuß Wasser gegossen und die 15 angefallenen Produkte werden abfiltriert oder mit organischen Lösemitteln extrahiert.

20 Die an sich besonders hohe Effizienz der erfindungsgemäß eingesetzten Verbindungen der Formeln III und IV kann gegebenenfalls durch Zugabe von katalytisch wirkenden Verbindungen weiter verbessert werden. Allgemein lassen sich alle dem Fachmann hierfür z.B. aus den eingangs zitierten Literaturstellen bekannten Katalysatoren einsetzen. Zu den einsetzbaren Katalysatoren gehören unter anderen quaternäre Ammonium-, Phosphonium-, Amidophosphoniumsalze, crown ether, Polyethylenlykole etc.

25 Besonders vorteilhaft gestaltet sich das Verfahren der Erfindung bei Zusatz katalytisch wirksamer Mengen von Tetramethylammoniumchlorid, Tetrabutylammoniumchlorid, Tetrabutylphosphoniumbromid, Tetraphenylphosphoniumbromid; Tetrakis(diethylamino)phosphoniumbromid, 18-crown-6, PEG 500 dimethylether.

Die nachfolgenden Beispiele und Vergleichsbeispiele dienen zur Veranschaulichung des Gegenstands der Erfindung, ohne daß die Erfindung auf die Beispiele beschränkt sein soll.

5 Beispiel 1

Herstellung von 4-Fluorbenzaldehyd aus 4-Chlorobenzaldehyd.

In einem 500 ml Vierhalskolben, der mit Thermometer, Ankerrührer und Rückfluß-
10 kühler mit Blasenzähler bestückt ist, werden 140 g (1 mol) 4-Chlorobenzaldehyd, 58 g (1 mol) Kaliumfluorid, 5 g Nitrobenzol und 7.98 g Tetrakis(diethylamino)phos-
phoniumbromid (Phasentransfer-Katalysator) vorgelegt. Anschließend erhitzt man
unter Rühren auf 190 °C und läßt über 20 h reagieren. Nach Beendigung der
Umsetzung läßt man abkühlen, löst das Reaktionsgemisch in Chlorbenzol, filtriert
15 unlösliche Bestandteile ab und reinigt das Produkt (4-Fluorbenzaldehyd) durch
fraktionierte Destillation unter reduziertem Druck.

Ausbeute: 77 %

Selektivität: 93 %

20 Gehalt an Benzaldehyd: 0.01 %

Vergleichsbeispiel 2

Herstellung von 4-Fluorbenzaldehyd aus 4-Chlorobenzaldehyd.

25 Man arbeitet wie in Beispiel 1 beschrieben jedoch ohne Nitrobenzol Zusatz.

Ausbeute 75 %

Selektivität 90 %

30 Gehalt an Benzaldehyd 0,15 %.

Beispiel 3

Herstellung von 2-Fluorbenzonitril aus 2-Chlorbenzonitril.

- 5 In einem 500 ml Vierhalskolben, der mit Thermometer, Ankerrührer und Rückfluß-
kühler mit Blasenzähler bestückt ist, werden 137,5 g (1 mol) 2-Chlorbenzonitril, 58 g
(1 mol) Kaliumfluorid, 5 g Nitrobenzol, 7,98 g Tetrakis(diethylamino)phosphonium-
bromid (Phasentransfer-Katalysator) und 30 ml Sulfolan vorgelegt. Anschließend
erhitzt man unter Rühren auf 190 °C und lässt über 20 h reagieren. Nach Beendi-
10 gung der Umsetzung lässt man abkühlen, löst das Reaktionsgemisch in Chlorbenzol,
filtriert unlösliche Bestandteile ab und reinigt das Produkt (2-Fluorbenzonitril) durch
fraktionierte Destillation unter reduziertem Druck.

Ausbeute 94 %

15 Selektivität 96 %

Gehalt an Benzonitril 0,1%.

Vergleichsbeispiel 4

- 20 Herstellung von 2-Fluorbenzonitril aus 2-Chlorbenzonitril.

Man arbeitet wie in Beispiel 3 beschrieben jedoch ohne Zusatz von Nitrobenzol.

Ausbeute 92 %

25 Selektivität 94 %

Gehalt an Benzonitril 0.35 %.

Beispiel 5

Herstellung von 2-Fluorbenzonitril aus 2-Chlorbenzonitril.

- 5 Man arbeitet wie in Beispiel 3 beschrieben, setzt jedoch an Stelle des Nitrobenzols 2,5 g. 4,4.Dinitrodiphenylether ein.

Ausbeute 91 %

Gehalt an Benzonitril 0,01 %.

10

Beispiel 6

Herstellung von 2,6-Difluorbenzonitril aus 2,6-Dichlorbezonitril.

- 15 In einem 500 ml Vierhalskolben, der mit Thermometer, Ankerrührer und Rückflußkühler mit Blasenzähler bestückt ist, werden 172 g (1 mol) 2,6-Dichlorbezonitril, 116 g (2 mol) Kaliumfluorid, 3 g 4-Fluornitrobenzol, 7,98 g Tetrakis(diethylamino)phosphoniumbromid (Phasentransfer-Katalysator) und 90 ml Sulfolan vorgelegt.

Anschließend erhitzt man unter Rühren auf 190 °C und läßt über 15 h reagieren.

- 20 Nach Beendigung der Umsetzung läßt man abkühlen, löst das Reaktionsgemisch in Chlorbenzol, filtriert unösliche Bestandteile ab und reinigt das Produkt (2,6-Difluorbenzonitril) durch fraktionierte Destillation unter reduziertem Druck.

Ausbeute 91 %

25 Selektivität 96 %

Gehalt an 2-Fluorbenzonitril 0,04%.

Vergleichsbeispiel 7

Herstellung von 2,6-Difluorobenzonitril aus 2,6-Dichlorbenzonitril.

- 5 Man arbeitet wie in Beispiel 6 beschrieben jedoch ohne 4-Fluoronitrobenzol.

Gehalt an 2-Fluorobenzonitril: 0,7%.

Vergleichsbeispiel 8 (gemäß JP 08092148 A2)

- 10 Herstellung von 4-Fluorobenzaldehyd aus 4-Chlorbenzaldehyd.

Man arbeitet wie in JP 08092148 A2 beschrieben.

- 15 Ausbeute 38,4 %
Gehalt an Benzaldehyd: 0,72%.

Beispiel 9

- 20 Herstellung von 4-Fluorobenzaldehyd aus 4-Chlorbenzaldehyd.

Man arbeitet wie in Vergleichsbeispiel 8, anstelle von TPPB = Tetraphenylphosphoniumbromid nimmt man jedoch TPB = Tetrakis(diethylamino)phosphoniumbromid.

- 25 Ausbeute 48 %
Selektivität 85 %
Gehalt an Benzaldehyd: 0,18 %.

30

Beispiel 10

Herstellung von 4-Fluorbenzaldehyd aus 4-Chlorobenzaldehyd.

- 5 In einem 500 ml Vierhalskolben, der mit Thermometer, Ankerrührer und Rückfluß-
kühler mit Blasenzähler bestückt ist, werden 140 g (1 mol) 4-Chlorobenzaldehyd, 58
g (1 mol) Kaliumfluorid, 5 g. Dimethylsulfoxid und 7,98 g Tetrakis(diethylamino)phos-
phoniumbromid (Phasentransfer-Katalysator) vorgelegt. Anschließend erhitzt man
unter Rühren auf 190 °C und läßt über 20 h reagieren. Nach Beendigung der Um-
10 setzung läßt man abkühlen, löst das Reaktionsgemisch in Chlorbenzol, filtriert unlös-
liche Bestandteile ab und reinigt das Produkt (4-Fluorbenzaldehyd) durch fraktko-
nierte Destillation unter reduziertem Druck.

Ausbeute: 74 %

15 Selektivität: 90 %

Gehalt an Benzaldehyd: 0,013 %

Beispiel 11

- 20 Herstellung von 2-Fluorbenzonitril aus 2-Chlorbenzonitril.

In einem 500 ml Vierhalskolben, der mit Thermometer, Ankerrührer und Rückfluß-
kühler mit Blasenzähler bestückt ist, werden 137,5 g (1 mol) 2-Chlorbenzonitril, 58 g
(1 mol) Kaliumfluorid, 5 g Phenylmethylsulfoxid, 7,98 g Tetrakis(diethylamino)phos-
phoniumbromid (Phasentransfer-Katalysator) und 30 ml Sulfolan vorgelegt.
Anschließend erhitzt man unter Rühren auf 190 °C und läßt über 20 h reagieren.
Nach Beendigung der Umsetzung läßt man abkühlen, löst das Reaktionsgemisch in
Chlorbenzol, filtriert unlösliche Bestandteile ab und reinigt das Produkt (2-Fluorben-
zonitril) durch fraktionierte Destillation unter reduziertem Druck.

30

Ausbeute 90 %
Selektivität 93 %
Gehalt an Benzonitril 0,08 %.

5 Beispiel 12

Herstellung von 2,6-Difluorobenzonitril aus 2,6-Dichlorbezonitril.

In einem 500 ml Vierhalskolben, der mit Thermometer, Ankerrührer und Rückfluß-
10 kühler mit Blasenzähler bestückt ist, werden 172 g (1 mol) 2,6-Dichlorbezonitril, 116
g (2 mol) Kaliumfluorid, 3 g Dimethylsulfoxid, 7.98 g Tetrakis(diethylamino)phospho-
niumbromid (Phasentransfer-Katalysator) und 90 ml Sulfolan vorgelegt. Anschlie-
ßend erhitzt man unter Rühren auf 190 °C und lässt über 15 h reagieren. Nach
Beendigung der Umsetzung lässt man abkühlen, löst das Reaktionsgemisch in Chlor-
15 benzol, filtriert unlösliche Bestandteile ab und reinigt das Produkt (2,6-Difluorben-
zonitril) durch fraktionierte Destillation unter reduziertem Druck.

Ausbeute 93 %
Selektivität 95 %
20 Gehalt an 2-Fluorobenzonitril 0.01 %.

Tabelle 1

Nr.	Substrat	Produkt	Fluorid	Kataly-sator	Lösungs-mittel	Zusatz	Zeit [h]	T [°C]	Aus-beute [%]	Selek-tivität [%]	Dehalo-produkt [%]
1			1 Mol KF	TPB	-	Nitrobenzol	20	190	77	93	0,01
2			1 Mol KF	TPB	-	-	20	190	75	90	0,15
3			1 Mol KF	TPB	Sulfolan	Nitrobenzol	20	190	94	96	0,1
4			1 Mol KF	TPB	Sulfolan	-	20	190	92	94	0,35

Tabelle 1 fortgesetzt

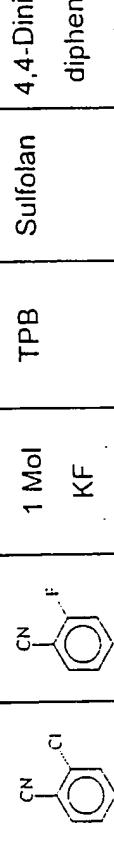
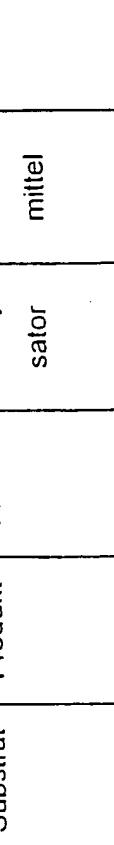
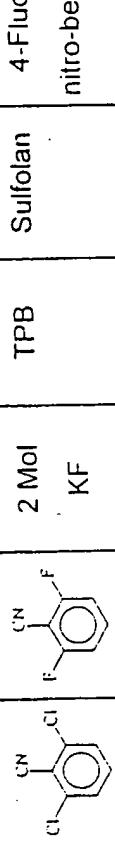
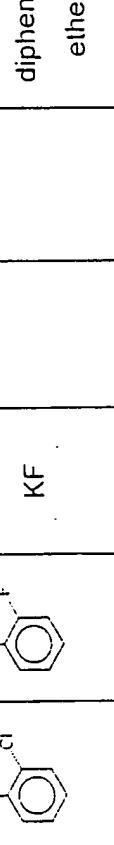
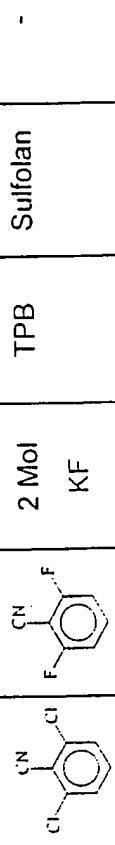
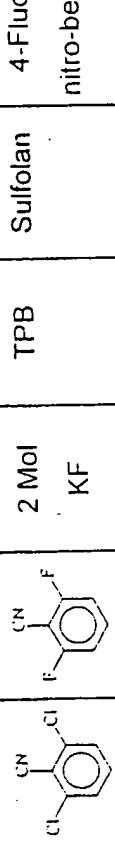
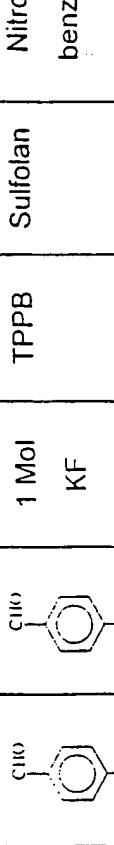
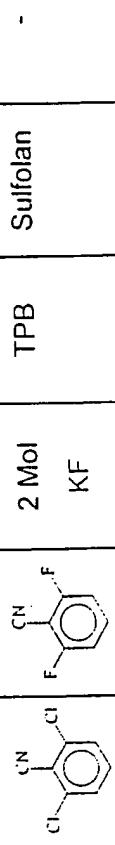
Nr.	Substrat	Produkt	Fluorid	Katalysator	Lösungsmittel	Zusatz	Zeit [h]	T [°C]	Ausbeute [%]	Selektivität [%]	Dehalo- produkt [%]
5			1 Mol KF	TPB	Sulfolan	4,4-Dinitro-diphenyl-ether	20	190	91		0,01
6			2 Mol KF	TPB	Sulfolan	4-Fluor-nitro-benzol	15	190	91	96	0,04
7			2 Mol KF	TPB	Sulfolan	-	15	190			0,7
8			1 Mol KF	TPPB	Sulfolan	Nitrobenzol	3	215	38,4	69	0,72

Tabelle 1 fortgesetzt

Nr.	Substrat	Produkt	Fluorid	Kataly-sator	Lösungs-mittel	Zusatz	Zeit [h]	T [°C]	Aus-beute [%]	Selek-tivität [%]	Dehalo-produkt [%]
9	<chem>Clc1ccc(F)cc1</chem>	<chem>Clc1ccc(F)cc1</chem>	1 Mol KF	TPB	Sulfolan	Nitro-benzol	3	215	51	85	0,15
10	<chem>Clc1ccc(F)cc1</chem>	<chem>Clc1ccc(F)cc1</chem>	1 Mol KF	TPB	-	DMSO	20	190	74	90	0,013
11	<chem>C#Nc1ccc(F)cc1</chem>	<chem>C#Nc1ccc(F)cc1</chem>	1 Mol KF	TPB	Sulfolan	Phenyl-methyl-sulfoxid	20	190	90	93	0,08
12	<chem>Clc1ccc(F)cc1</chem>	<chem>Clc1ccc(F)cc1</chem>	2 Mol KF	TPB	Sulfolan	DMSO	15	190	93	95	0,01

TPB = Tetrakis(diethylamino)phosphoniumbromid; DMSO = Dimethylsulfoxid;

TPPB = Tetraphenylphosphoniumbromid

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Fluor enthaltenden Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung, die eine oder mehrere gegen Fluor austauschbare Halogenatome aufweist, mit einem Fluorid der allgemeinen Formel I oder einem Gemisch von Fluoriden der allgemeinen Formel I

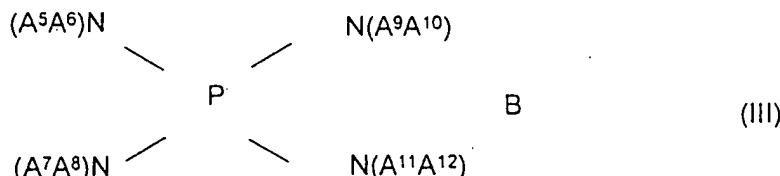


worin KAT⁺ für Alkalimetallion, NH₄⁺, Erdalkalimetallion oder einen Rest der allgemeinen Formel II



steht,

wobei A¹, A², A³, A⁴ unabhängig voneinander, gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen oder Aralkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeuten, in Anwesenheit einer Verbindung oder eines Gemisches von Verbindungen der allgemeinen Formel III



20

worin A⁵, A⁶, A⁷, A⁸, A⁹, A¹⁰, A¹¹, A¹² unabhängig voneinander, gleich oder verschieden sind und für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen, für Aryl mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen oder Aralkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen

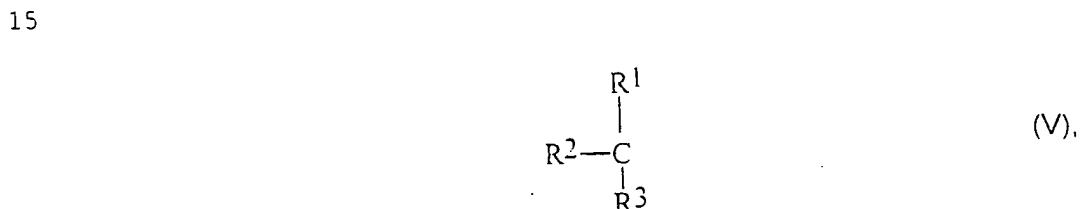
37

stehen, oder A^5A^6 , A^7A^8 , A^9A^{10} , $A^{11}A^{12}$ unabhängig voneinander, gleich oder
 verschieden sind und direkt oder über O oder N- A^{13} miteinander zu einem Ring
 mit 3 bis 7 Ringgliedern verbunden sind, A^{13} für ein Alkyl mit 1 bis 4 Kohlen-
 stoffatomen steht und B' einen einwertigen Säurerest oder das Äquivalent
 eines mehrwertigen Säurerestes bedeutet, und in Gegenwart einer oder
 mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formeln IV, umfassend IVa und/oder
 IVb

$X-\text{NO}_2$ (IVa),

$X-\text{SO}-X'$ (IVb),

worin X und X' unabhängig voneinander gleich oder verschieden für (C_5-C_{18})-
 Aryl, unsubstituiert oder substituiert, für (C_5-C_{18})-Aryloxy, substituiert oder
 unsubstituiert, (C_6-C_{18})-Arylthio, substituiert oder unsubstituiert, (C_7-C_{12})-Aralkyl,
 substituiert oder unsubstituiert, oder einen Rest der Formel V stehen



worin R^1 , R^2 , R^3 unabhängig voneinander, gleich oder verschieden sind und für
 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit 1 bis 12
 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen stehen, in
 Anwesenheit oder Abwesenheit eines Lösungsmittels bei Temperaturen im
 Bereich von 40 °C bis 260 °C umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Fluorierung durch Halogenaustausch in Gegenwart von Nitrobenzol, 2-Fluoronitrobenzol, 3-Fluoronitrobenzol, 4-Fluoronitrobenzol, 2,4-Difluoronitrobenzol, 3-Chlornitrobenzol, 2-Nitrotoluol, 3-Nitrotoluol, 4-Nitrotoluol, 2-Nitroanisol, 3-Nitroanisol, 4-Nitroanisol, 2-Nitrothiophen, 4-Nitro-2-propylbenzol, 1-Nitronaphthalin, 2-Nitronaphthalin, 2,4'-Dinitrodiphenyl, 4,4'-Dinitrodiphenyl, 4,4'-Dinitrodiphenylether, Dinitrodiphenyldisulfid, Nitromethan, Nitroethan, Nitropropan, Nitroanthracen, 1-Nitropyren, Dimethylsulfoxid, Diphenylsulfoxid, Phenylmethylsulfoxid, Diethylsulfoxid und/oder Methyltrifluoromethylsulfoxid durchführt.
- 10 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Fluorierung durch Halogenaustausch in Gegenwart von Nitrobenzol und/oder DMSO durchgeführt wird.
- 15 4. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der Formeln IVa und/oder IVb in einer Menge von etwa 0,1 bis 20 Gew.-%, in Bezug auf die einzusetzende auszutauschendes Halogen aufweisende Verbindung, einsetzt.
- 20 5. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der Formeln IVa und/oder IVb in einer Menge von etwa 0,5 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 5 Gew.-%, jeweils in Bezug auf die einzusetzende auszutauschendes Halogen aufweisende Verbindung, einsetzt.
- 25 6. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man als Verbindung, die gegen Fluor austauschbares Halogen enthält, eine am Kern wenigstens einen gegen Fluor austauschbaren Chlor- oder Bromsubstituenten besitzende aromatische Verbindung mit 0 bis 3 Stickstoffatome im Kern, die gegebenenfalls einen weiteren, die nucleophile Substitution begünstigenden Substituenten aufweist, einsetzt.
- 30

7. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man als Ausgangsverbindung, die eine oder mehrere gegen Fluor austauschbare Halogenatome aufweist, Verbindungen vom Benzol-, Naphthalin-, Pyridin-, Anthracen-, Phenanthren-, Pyrimidin-,
5 Pyrazin-, Chinolin-, Isochinolin-, Acridin-, Acridon-, Cinnolin-, Phthalazin-, Chinazolin-, Chinoxalin-, Phenazin- und/oder Phenoxazin-Typ einsetzt.
8. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man als Verbindung, die eine oder mehrere
10 gegen Fluor austauschbare Halogenatome aufweist, substituierte Benzaldehyde oder Benzonitrile einsetzt.
9. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man als Verbindung der allgemeinen Formel I
15 Kaliumfluorid und/oder Cäsiumfluorid einsetzt.
10. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man als Verbindung der allgemeinen Formel I
Tetramethylammoniumfluorid und/oder Tetraphenylammoniumfluorid einsetzt.
20
11. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man 0,5 bis 10 Moläquivalente an Verbindung
der allgemeinen Formel I auf ein Moläquivalent auszutauschender Halogenatome einsetzt.
25
12. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man 1 bis 2 Moläquivalente an Verbindung der
allgemeinen Formel I auf ein Moläquivalent auszutauschender Halogenatome einsetzt.
30

13. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß man die Fluorierung durch Halogenaustausch in
Gegenwart einer Verbindung der allgemeinen Formel III durchführt, worin A⁵,
A⁶, A⁷, A⁸, A⁹, A¹⁰, A¹¹, A¹², unabhängig voneinander, gleich oder verschieden
5 sind und für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit 1 bis 12
Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen stehen.
14. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß man die Fluorierung durch Halogenaustausch in
10 Gegenwart einer Verbindung der allgemeinen Formel III durchführt, worin A⁵,
A⁶, A⁷, A⁸, A⁹, A¹⁰, A¹¹, A¹², unabhängig voneinander, gleich oder verschieden
sind und für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit 1 bis 8
Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen stehen.
15. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß man die Fluorierung durch Halogenaustausch in
Gegenwart einer Verbindung der allgemeinen Formel III durchführt, worin A⁵,
A⁶, A⁷, A⁸, A⁹, A¹⁰, A¹¹, A¹², unabhängig voneinander, gleich oder verschieden
sind und für ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoff-
20 atomen stehen.
16. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel III
einsetzt, worin A⁵A⁶ = A⁷A⁸ oder A⁵A⁶ = A⁷A⁸ = A⁹A¹⁰ oder A⁵A⁶ = A⁷A⁸ = A⁹A¹⁰ =
25 A¹¹A¹² ist.
17. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel III
einsetzt, worin A⁵ = A⁶ = A⁷ = A⁸ oder A⁵ = A⁶ = A⁷ = A⁸ = A⁹ = A¹⁰ oder A⁵ = A⁶ =
30 A⁷ = A⁸ = A⁹ = A¹⁰ = A¹¹ = A¹² ist.

18. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel III
einsetzt, worin A^5A^6 oder A^5A^6 und A^7A^8 oder A^5A^6 und A^7A^8 und A^9A^{10} oder
 A^5A^6 und A^7A^8 und A^9A^{10} und $A^{11}A^{12}$ direkt oder über O oder N-A¹³ miteinander
zu einem gesättigten oder ungesättigten Ring mit 5 oder 6 Ringgliedern ver-
bunden sind.
19. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel III
einsetzt, worin A^5A^6 oder A^7A^8 und A^9A^{10} oder A^5A^6 und A^7A^8 und A^9A^{10} oder
 A^5A^6 und A^7A^8 und A^9A^{10} und $A^{11}A^{12}$ zu einem Ring, der das N-Atom, an dem
die jeweiligen Reste A⁵ bis A¹² sitzen, und gegebenenfalls O oder N-A¹³ und
CH₂-Gruppen als Ringglieder umfaßt, verbunden sind.
20. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel III
einsetzt, worin B⁻ für F⁻, Cl⁻, Br⁻, J⁻, HF₂⁻, BF₄⁻, C₆H₅SO₃⁻, p-CH₃-C₆H₅SO₃⁻, HSO₄⁻,
PF₆⁻ oder CF₃SO₃⁻ steht.
21. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel III
einsetzt, worin B⁻ für F⁻, Cl⁻, Br⁻, J⁻, HF₂⁻ oder BF₄⁻ steht.
22. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der allgemeinen Formel III
in einer Menge von 0,5 bis 35 Gew.-% bezogen auf die Verbindung, die gegen
Fluor austauschbares Halogen enthält, einsetzt.
23. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß man als Lösungsmittel ein dipolar aprotisches,
ein aprotisches oder ein protisches Lösungsmittel einsetzt.

24. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man als dipolar aprotisches Lösungsmittel Dimethylsulfoxid, Dimethylsulfon, Sulfolan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,3-Dimethylimidazolin-2-on, N-Methylpyrrolidon, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Benzonitril oder ein Gemisch dieser Lösungsmittel einsetzt.
- 5
25. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß man als aprotisches Lösungsmittel einen aromatischen Kohlenwasserstoff, einen chlorierten aromatischen Kohlenwasserstoff oder ein Gemisch dieser Lösungsmittel einsetzt.
- 10
26. Verfahren nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß man als aprotisches Lösungsmittel Benzol, Toluol, ortho-Xylool, meta-Xylool, para-Xylool, technische Gemische isomerer Xylole, Ethylbenzol, Mesitylen, ortho-Chlor-toluol, meta-Chlortoluol, para-Chlortoluol, ortho-Dichlorbenzol, meta-Dichlorbenzol, para-Dichlorbenzol oder ein Gemisch dieser Lösungsmittel einsetzt.
- 15
27. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung bei 60 bis 250 °C durchführt.
- 20
28. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung bei 90 bis 220 °C durchführt.
- 25
29. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung bei 120 bis 200 °C durchführt.
- 30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 98/05296

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07B39/00 C07C45/63 C07C253/30

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07B C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 096, no. 008, 30 August 1996 & JP 08 092148 A (IHARA CHEM IND CO LTD). 9 April 1996 cited in the application see abstract ---	1-12
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 9335 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class E14, AN 93-278233 XP002085380 & JP 05 194303 A (IHARA CHEM IND CO LTD) , 3 August 1993 cited in the application see abstract ---	1-3, 6-8

Further documents are listed in the continuation of box C

Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

23 November 1998

02/12/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bonnevalle, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 98/05296

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	EP 0 265 854 A (HOECHST AG) 4 May 1988 see the whole document ---	1,3,8
A	EP 0 635 486 A (HOECHST AG) 25 January 1995 see claims ---	1,8
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 8813 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class E14, AN 88-088421 XP002085381 & JP 63 039824 A (SHIN-AKITA KASEI KK) , 20 February 1988 cited in the application see abstract ---	1,3
A	FR 2 275 426 A (RES INST MEDICINE CHEM) 16 January 1976 see claims ---	1,3
P,A	WO 98 05610 A (HOECHST RESEARCH & TECHNOLOGY) 12 February 1998 see claims ---	1,9-29
P,A	WO 98 22413 A (ALBEMARLE CORPORATION) 28 May 1998 see claims -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 98/05296

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0265854	A 04-05-1988	DE 3637156 A CA 1298315 A JP 63122643 A US 5227531 A		05-05-1988 31-03-1992 26-05-1988 13-07-1993
EP 0635486	A 25-01-1995	NONE		
FR 2275426	A 16-01-1900	GB 1513135 A AU 498203 B AU 8179575 A BE 829809 A CA 1064475 A CH 616397 A DE 2524618 A DK 248075 A IE 41545 B IN 142193 A JP 51004102 A LÜ 72637 A NL 7506547 A SE 7506339 A US 4036864 A US 4284558 A ZA 7503588 A		07-06-1978 22-02-1979 09-12-1976 03-12-1975 16-10-1979 31-03-1980 02-01-1976 05-12-1975 30-01-1980 11-06-1977 14-01-1976 17-03-1976 08-12-1975 05-12-1975 19-07-1977 18-08-1981 26-05-1976
WO 9805610	A 12-02-1998	DE 19631854 C AU 4014197 A		30-04-1998 25-02-1998
WO 9822413	A 28-05-1998	US 5824827 A		20-10-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 98/05296

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07B39/00 C07C45/63 C07C253/30

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestpruststoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07B C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestpruststoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr Anspruch Nr.
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 096, no. 008, 30. August 1996 & JP 08 092148 A (IHARA CHEM IND CO LTD), 9. April 1996 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung ---	1-12
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 9335 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class E14, AN 93-278233 XP002085380 & JP 05 194303 A (IHARA CHEM IND CO LTD) , 3. August 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung ---	1-3,6-8

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen:

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendeadatum des internationalen Recherchenberichts
23. November 1998	02/12/1998
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Bonnevalle, E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 98/05296

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 265 854 A (HOECHST AG) 4. Mai 1988 siehe das ganze Dokument ---	1,3,8
A	EP 0 635 486 A (HOECHST AG) 25. Januar 1995 siehe Ansprüche ---	1.8
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 8813 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class E14, AN 88-088421 XP002085381 & JP 63 039824 A (SHIN-AKITA KASEI KK) , 20. Februar 1988 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung ---	1,3
A	FR 2 275 426 A (RES INST MEDICINE CHEM) 16. Januar 1976 siehe Ansprüche ---	1.3
P,A	WO 98 05610 A (HOECHST RESEARCH & TECHNOLOGY) 12. Februar 1998 siehe Ansprüche ---	1,9-29
P,A	WO 98 22413 A (ALBEMARLE CORPORATION) 28. Mai 1998 siehe Ansprüche -----	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/05296

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0265854 A	04-05-1988	DE 3637156 A CA 1298315 A JP 63122643 A US 5227531 A	05-05-1988 31-03-1992 26-05-1988 13-07-1993
EP 0635486 A	25-01-1995	KEINE	
FR 2275426 A	16-01-1900	GB 1513135 A AU 498203 B AU 8179575 A BE 829809 A CA 1064475 A CH 616397 A DE 2524618 A DK 248075 A IE 41545 B IN 142193 A JP 51004102 A LU 72637 A NL 7506547 A SE 7506339 A US 4036864 A US 4284558 A ZA 7503588 A	07-06-1978 22-02-1979 09-12-1976 03-12-1975 16-10-1979 31-03-1980 02-01-1976 05-12-1975 30-01-1980 11-06-1977 14-01-1976 17-03-1976 08-12-1975 05-12-1975 19-07-1977 18-08-1981 26-05-1976
WO 9805610 A	12-02-1998	DE 19631854 C AU 4014197 A	30-04-1998 25-02-1998
WO 9822413 A	28-05-1998	US 5824827 A	20-10-1998